

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

LE RÔLE DU CAPTAGE DES ACIDES GRAS LIBRES CHEZ
L'INDIVIDU MÉTABOLIQUEMENT EN SANTÉ, MAIS OBÈSE

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DE LA MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR
MARIE-ÈVE ROBILLARD

AVRIL 2011

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de maîtrise, Antony Karelis, PhD, professeur et chercheur à l'Université du Québec à Montréal (UQAM) pour son aide et ses précieux conseils tout au long du projet. Ensuite, j'aimerais remercier mon collègue Philippe Bellefeuille, M.Sc. pour son aide lors de l'élaboration du projet *Exercice* ainsi que pour avoir partagé avec moi, les hauts et les bas du projet. Je remercie également le personnel du département de kinanthropologie l'UQAM, le Dr. Rémi Rabasa-Lhoret et le personnel de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM) sans qui le projet n'aurait pas eu lieu. De plus, je remercie tout spécialement certaines personnes qui ont su m'appuyer et m'encourager lors de ce projet tel que Mylène Aubertin-Leheudre, PhD, Philippe Briand, B.Sc., Marie-Ève Filion, B.Sc., Jérémy Fabre, B.Sc. ainsi que mes parents et amis.

Finalement, j'aimerais remercier le Conseil de recherche en sciences naturelles et en génie du Canada (CRSNG), le Fond de recherche en santé du Québec (FRSQ), Diabète Québec et l'Université du Québec à Montréal (UQAM) pour mes bourses d'excellence et pour avoir subventionné le projet ainsi que les organismes subventionnaires tels que les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et The Obesity Society.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VI
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VII
LISTE DES SYMBOLES	IX
RÉSUMÉ	XI

CHAPITRE I

INTRODUCTION.....	1
Complications métaboliques.....	2
PROBLÉMATIQUE	6
OBJECTIF.....	9
HYPOTHÈSE.....	9
IMPORTANCE DE LA RECHERCHE.....	10

CHAPITRE II

REVUE DE LITTÉRATURE.....	11
Caractérisation et identification des MHO	12
Effet d'une perte de poids	15
Le captage des acides gras libres	18
Rationnel.....	19
Mécanisme de résistance à l'insuline	21
Risque de maladies cardiovasculaires.....	23

CHAPITRE III

MÉTHODOLOGIE	24
Sujets.....	24
Procédure	25
Mesures.....	26
Analyses statistiques et taille de l'échantillon.....	34

CHAPITRE IV

RÉSULTATS.....	36
----------------	----

CHAPITRE V

DISCUSSION	39
------------------	----

CHAPITRE VI

LIMITES ET PERTINENCE.....	42
----------------------------	----

CHAPITRE VII

CONCLUSION.....	44
-----------------	----

TABLEAUX	45
----------------	----

LISTE DES RÉFÉRENCES.....	49
---------------------------	----

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1. Facteurs de risque du syndrome métabolique	2
2. Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge	3
3. Incidence du diabète et des MCV	6
4. Caractéristiques des sujets MHO et « à risque » et les facteurs « protecteurs » possibles	7
5. Prévalence MHO selon l'âge	11
6. Sensibilité à l'insuline MHO et MAO après une diète en restriction calorique	15
7. Captage des AGL	18
8. Défaillance des cellules pancréatiques chez les personnes diabétiques de type 2	22

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
1. Séquences d'amorce et conditions de réaction en chaîne par polymérase	45
2. Composition corporelle des individus MHO et à risque	45
3. Caractéristiques physiques des individus MHO et à risque	46
4. Caractéristiques métaboliques des individus MHO et à risque	46
5. Profils lipidique et inflammatoire des individus MHO et à risque ...	47
6. Caractéristiques du tissu adipeux des individus MHO et à risque ...	47
7. Analyse de régression linéaire	48

LISTE DES ABRÉVIATIONS, SIGLES ET ACRONYMES

ADNc	Acide désoxyribonucléique complémentaire
AGL	Acides gras libres
ApoB	Apolipoprotéine B
ARN	Acide ribonucléique
ARNm	Acide ribonucléique messenger
CD36	<i>Cluster of differentiation 36</i>
DE	Dépense énergétique
DEXA	<i>dual energy X-ray</i> pour absorptiométrie biphotonique à rayons X
DGAT1	Diacylglycérole acyltransférase 1
DT2	Diabète de type 2
HDL-C	<i>High density lipoprotein-Cholesterol</i> pour lipoprotéine à haute densité associée au cholestérol
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HOMA	<i>Homeostatic model assessment</i>
hsCRP	<i>High sensitive C-Reactive protein</i> pour protéine C-Réactive à haute sensibilité
IMC	Indice de masse corporelle
IMG	Indice de masse grasse
IMM	Indice de masse maigre
IRCM	Institut de Recherches Cliniques de Montréal
LDL	<i>Low density lipoprotein-Cholesterol</i> pour lipoprotéine à basse densité

	associée au cholestérol
LPL	Lipoprotéine lipase
MCV	Maladies cardiovasculaires
MHO	<i>Metabolically healthy but obese</i> pour Métaboliquement sain mais obèse
MNO	<i>Metabolically normal but obese</i> pour Métaboliquement normal mais obèse
NaCl	Chlorure de sodium
PA	Pression artérielle
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> pour Réaction en chaîne par polymérase
pH	Potentiel hydrogène
QR	Quotient respiratoire
SM	Syndrome métabolique
TA	Tissu adipeux
TG	Triglycéride
VO ₂ peak	Consommation d'oxygène de pointe
¹⁴ C	Carbone 14

LISTE DES SYMBOLES

cm	centimètre
cm ²	centimètre carré
g/L	gramme par Litre
h	heure
kcal	kilocalorie
kg	kilogramme
kg/m ²	kilogramme par mètre carré
m ²	mètre carré
mg/dl	milligramme par décilitre
mg/ml	milligramme par millilitre
mg/L	milligramme par Litre
ml/kg/min	millilitre par kilogramme par minute
mmHg	millimètre de Mercure
mmol/L	millimole par Litre
n	nombre
ng	nanogramme
nm	nanomètre
U	Unité
μCi/ml	microcurie par millilitre
μg	microgramme

$\mu\text{moles/g/h}$ micromole par gramme par heure

$\mu\text{U/ml}$ micro unité par millilitre

p valeur significative

W Watt

RÉSUMÉ

Objectif: Un sous-groupe unique d'individus obèses nommés, «métaboliquement en santé, mais obèses» (MHO) a été identifié dans la littérature médicale. Malgré leur obésité, ces individus semblent être protégés du développement de perturbations métaboliques ce qui pourrait diminuer leurs risques de développer le diabète de type 2 ainsi que des maladies cardiovasculaires (Meigs *et al.*, 2006). L'objectif de ce projet était de déterminer si le captage et la mise en réserve des acides gras libres (AGL) pourraient expliquer ce profil métabolique favorable. Plus précisément, le but était de déterminer l'activité et l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) ainsi que l'expression du diacylglycérol acyltransférase (DGAT1) et du transporteur membranaire «*Cluster of differentiation 36*» (CD36) chez deux groupes de femmes obèses post-ménopausées, soient les MHO et les «à risque», c'est-à-dire présentant des complications métaboliques. L'hypothèse était que les individus MHO auraient des activités et des expressions plus hautes de LPL et du DGAT1 ainsi qu'une plus grande expression du CD36 membranaire que les individus «à risque».

Méthodologie: Deux sous-groupes de femmes post-ménopausées étaient à l'étude: les individus MHO (n=15) et obèses «à risque» (n=30). Suite à un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale, les volontaires étaient classées dans les deux groupes selon l'index Matsuda, à partir de la sensibilité à l'insuline. Les données mesurées incluent un profil lipidique complet, un test glycémique et insulinémique sur 2h ainsi qu'une biopsie du tissu adipeux abdominal, afin de déterminer les activités et expressions de la LPL, du DGAT1 et du CD36.

Résultats: Aucune différence significative n'a été observée entre les individus MHO et «à risque» pour l'activité de la LPL ainsi que pour l'ARNm du DGAT1, du CD36 et de la LPL. Toutefois, une tendance favorisant les individus MHO a été observée concernant l'ARNm du CD36 comparé aux individus «à risque» ($1,01 \pm 0,4$ vs $0,82 \pm 0,2$ respectivement, $P=0,07$). De plus, les résultats de la régression linéaire indiquent que l'ARNm du CD36 est une variable qui explique 7% de la variance de la sensibilité à l'insuline.

Conclusion: Les résultats de cette étude préliminaire indiquent que le captage des AGL, plus spécifiquement l'ARNm du CD36, peut être un mécanisme fondamental qui pourrait expliquer le profil métabolique favorable des individus MHO. Des études plus approfondies devront être effectuées avec un plus grand nombre de sujets afin de mieux caractériser les individus MHO au point de vue fondamental.

Mots clés: MHO, obésité, acides gras libres, maladies cardiovasculaires

Chapitre I

INTRODUCTION

La société actuelle est contrainte à une augmentation flagrante du taux d'individus obèses (indice de masse corporelle (IMC) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ chez l'adulte). L'obésité se définit comme étant un excès de masse corporelle par rapport à la taille qui, dans la majorité des cas, est associée à une adiposité élevée et qui peut entraîner des complications pour la santé pouvant être d'ordre physiologique, psychologique et social. Au Canada, 23% de la population adulte est obèse (Shields *et al.*, 2006). De plus, en 2006, 29,4% des femmes canadiennes âgées entre 18 et 56 ans affirmaient avoir un IMC plus élevé qu'en 1996 (Statistique Canada, 2008). Ces affirmations devraient toutefois être confirmées lors d'une étude épidémiologique.

Aux États-Unis, la proportion de personnes obèses a augmenté d'environ 6% entre 1991 et 1998 (Mokdad *et al.*, 1999) et la proportion de femmes obèses, tout âge confondu, est passée de 33,7% à 35,3% de 1999 à 2008 (Flegal *et al.*, 2010). Chez les femmes post-ménopausées, la proportion d'individus avec un surplus de poids ou une obésité est encore plus grande. Plus de 60% de cette population a un IMC au-dessus de 25 kg/m^2 (Statistique Canada, 2008). La prévalence de cette surcharge pondérale et de cette obésité chez les femmes post-ménopausées serait en partie due à la ménopause, de par son association avec les changements hormonaux qui accéléreraient l'effet de l'âge sur l'augmentation de la prise de masse grasse et la diminution de la dépense énergétique (Toth *et al.*, 2000;

Poelhman *et al.*, 1995). En effet, Toth *et al.* (2000) ont démontré que les femmes post-ménopausées avaient une superficie de gras intra-abdominal 49% plus grande que les femmes préménopausées ($p < 0,05$), après ajustement de l'âge et de la masse grasse totale. Poelhman *et al.* (1995) mentionnent également, dans une étude longitudinale d'une durée de six ans, que les femmes post-ménopausées (sans thérapie de remplacement hormonal) ont une augmentation plus marquée de la masse grasse par rapport aux femmes préménopausées ($2,5 \pm 2,0$ kg vs $1,0 \pm 1,5$ kg respectivement).

Complications métaboliques

Du point de vue physiologique, plusieurs études ont démontré que l'obésité est associée à la résistance à l'insuline ainsi qu'à plusieurs désordres métaboliques

(Brochu *et al.*, 2001;

Stefan *et al.*, 2008;

Karelis et

Rabasa-Lhoret, 2008).

Ces complications

métaboliques sont

associées à une

augmentation du risque

de développer le diabète

de type 2 (DT2) ainsi

que des maladies cardiovasculaires (MCV) (Brochu *et al.* 2001; Stefan *et al.*,

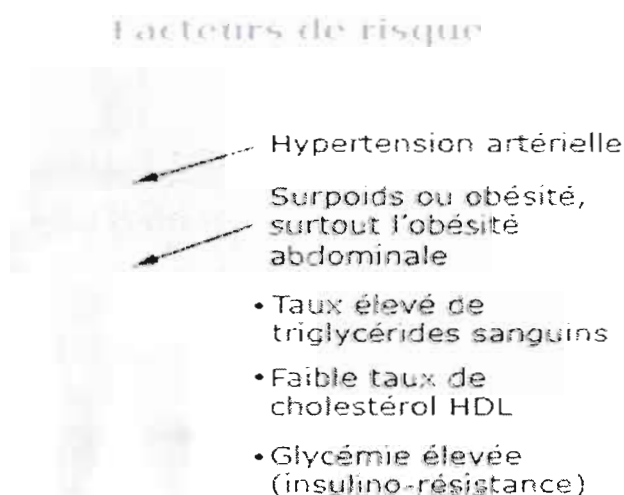


Fig. 1 : Facteurs de risque du syndrome métabolique

2008; Lavoie *et al.*, 2007). Le syndrome métabolique (SM) est un regroupement de plusieurs facteurs de risque métabolique (**Fig. 1**) tels que l'hyperglycémie, la dyslipidémie, l'obésité abdominale et l'hypertension (Grundy *et al.*, 2004). Le *National Heart, Lung, and Blood Institute*, en collaboration avec l'*American Heart Association*, a commandé une étude pour définir précisément le SM (Grundy *et al.*, 2004). Voici 5 des principaux facteurs identifiés, qui sont également ceux du *National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults* (NCEP-ATP III): une obésité abdominale (supérieure à 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes), un taux de triglycérides élevé (≥ 150 mg/dL), un faible taux de HDL-C (< 50 mg/dL chez les femmes, < 40 mg/dL chez les hommes), une pression artérielle élevée ($\geq 130/ \geq 85$ mm Hg) ainsi qu'une glycémie à jeun élevée (≥ 110 mg/dL) (NCEP, 2002). Pour diagnostiquer un individu avec le SM, il doit posséder trois des cinq facteurs mentionnés précédemment (Grundy *et al.*, 2004). Une étude récente a rapporté qu'approximativement 35% des adultes aux États-Unis ont le SM selon les critères du *National Cholesterol Education Program* et approximativement 40% selon ceux de la Fédération Internationale du Diabète (Ford, 2005). De plus, les femmes post-ménopausées sont particulièrement affectées: 43% auraient le SM (60 à 69 ans) (**Fig. 2**), selon les critères du NCEP-ATP III (Ford *et al.*, 2002). Des études ont également montré que le SM est associé avec une augmentation des risques de MCV (Grundy *et al.*, 2004) et Bianchi *et al.* (2010) a montré que, chez des sujets à risque de DT2, il y a une forte prévalence pour la résistance à l'insuline chez les sujets avec SM comparé aux sujets sans SM (63% vs 23% : $P <$

0,0001) ainsi qu'une augmentation de cette prévalence de 54% à 73% et 88% en présence de trois, quatre ou cinq critères du NCEP-ATP III, respectivement.

Age-Specific Prevalence of the Metabolic Syndrome (N=8814)

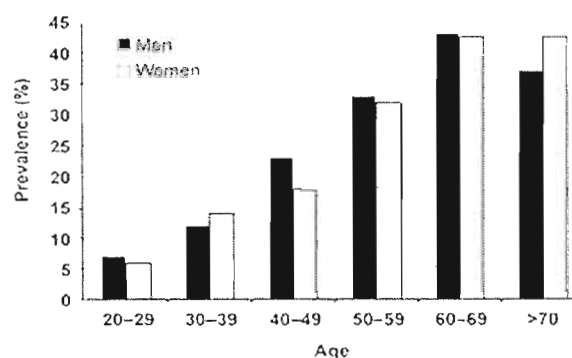


Fig. 2 : Prévalence du syndrome métabolique en fonction de l'âge (Ford et al. 2002)

Selon Després *et al.* (2008), il y a une corrélation élevée entre la circonférence de la taille et l'IMC. À cause de leur IMC et de leur tour de taille élevés, les sujets, étant également caractérisés comme ayant le SM, sont probablement insulino-résistants, car ils ont une obésité abdominale (Després *et al.*, 2008). Selon les *National Institutes of Health*, le *National Heart, Lung and Blood Institute* et la *North American Association for the Study of Obesity* (2000), un tour de taille dépassant 88 cm chez les femmes ou de 102 cm chez les hommes, additionné d'un IMC au-dessus de $30,0 \text{ kg/m}^2$, augmenterait énormément le risque de DT2, d'hypertension et de MCV (Després *et al.*, 2008). En effet, une étude longitudinale sur plus de 51 000 hommes américains de 40 à 75 ans indique une relation forte et positive entre l'IMC et le risque de DT2 ainsi qu'une relation positive entre l'augmentation de la

circonférence de taille, le risque de DT2 pour plus de 20% de la cohorte (Chan *et al.*, 1994). La présence élevée de triglycérides, le faible taux de « *high-density lipoprotein – cholesterol* » (HDL-C) ou le taux élevé de « *low-density lipoprotein – cholesterol* » (LDL-C) chez un sujet avec un IMC élevé peuvent être les conséquences d'une obésité abdominale (Chan *et al.*, 1994). L'étude de Després *et al.* (2008) illustre que chez des hommes et des femmes obèses entre 18 et 74 ans, le niveau de HDL-C varie selon la circonférence de la taille, malgré des IMC semblables. Ceci démontre l'une des limites de l'IMC et que la mesure du tour de taille s'avérerait une mesure plus pertinente, par rapport à la mesure de l'IMC, pour évaluer l'obésité abdominale et le risque pour la santé métabolique chez les personnes présentant le SM (Després *et al.*, 2008). De plus, Brochu *et al.* (2001) informe de l'importance de tenir compte du contenu en tissu adipeux viscéral, car il serait un prédicteur déterminant des risques métaboliques chez les femmes de tout âge, indépendamment de leur masse grasse totale. L'étude de Després *et al.* (2008) propose également que l'hypertriglycémie abdominale, soit le taux élevé de triglycérides au niveau abdominal et l'augmentation de la circonférence de la taille peuvent contribuer à identifier les sujets avec un excès de tissu adipeux viscéral, avec du gras ectopique et avec les caractéristiques relatives au SM. Avec l'appui d'études épidémiologiques, métaboliques et cliniques publiées depuis 20 ans, Després *et al.* (2008) ajoute aux mesures de résistance à l'insuline, l'hypertriglycémie abdominale, afin d'identifier les sujets avec de grands risques de DT2 et à risques de MCV.

PROBLÉMATIQUE

Malgré tous ces risques qui seraient liés au SM, un sous-groupe unique d'individus obèses qui semblent être protégés du développement des complications métaboliques, nommé «métaboliquement en santé, mais obèse» (MHO pour «*metabolically healthy, but obese*»), a été identifié dans la littérature médicale (Karelis *et al.*, 2004; Sims, 2001; Karelis, 2008). À noter que dans la littérature

anglo-saxonne, ils sont également appelés d'autres façons : MNO pour «*metabolically normal, but obese*» (Brochu *et al.*, 2001), OBMN pour «*obese metabolically normal*» (Sims, 2001), personne

avec «*uncomplicated obesity*» (Wildmann *et al.*, 2008) ou avec «*metabolically benign obesity*» (Stefan *et al.*, 2008). Dans ce travail, nous privilégierons la terminologie MHO. Selon des études récemment publiées, jusqu'à 30% de la population obèse serait MHO (Karelis *et al.*, 2004; Sims, 2001). Également, une étude a dernièrement rapporté qu'aux États-Unis, 31,7% des adultes obèses de 20 ans et plus, soit environ 19,5 millions de personnes, seraient

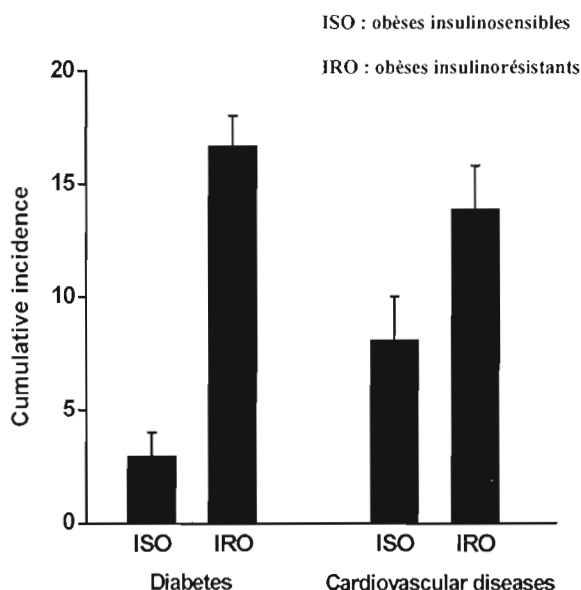


Fig. 3 : Incidence du diabète et des MCV (Meigs *et al.* 2006)

métaboliquement en santé (Wildmann *et al.*, 2008). Malgré leur obésité, ces individus semblent être protégés du développement de perturbations métaboliques (ex. résistance à l'insuline, bilan lipidique anormal, profil des enzymes hépatiques défavorable, inflammation (hsCRP élevée) et hypertension) ce qui pourrait diminuer leurs risques de développer le DT2 ainsi que des MCV. En fait, le profil métabolique d'une femme post-ménopausée MHO n'est pas différentiable d'une jeune femme mince (Karelis, 2008). De plus, une étude longitudinale récente mentionne que le profil métabolique protecteur des individus MHO est associé à un faible risque de DT2 et de MCV (Meigs *et al.*, 2006) (Fig. 3). Toutefois, les individus MHO ne sont pas «sans risque». L'obésité est associée à d'autres complications non métaboliques (par exemple : l'ostéoarthrite et l'apnée du sommeil) (Lau *et al.*, 2007).

Les mécanismes fondamentaux pouvant expliquer ce profil métabolique «protecteur» ne sont pas élucidés.

L'objectif de ce projet était de déterminer si le captage des acides gras libres (AGL) pouvait être un mécanisme qui

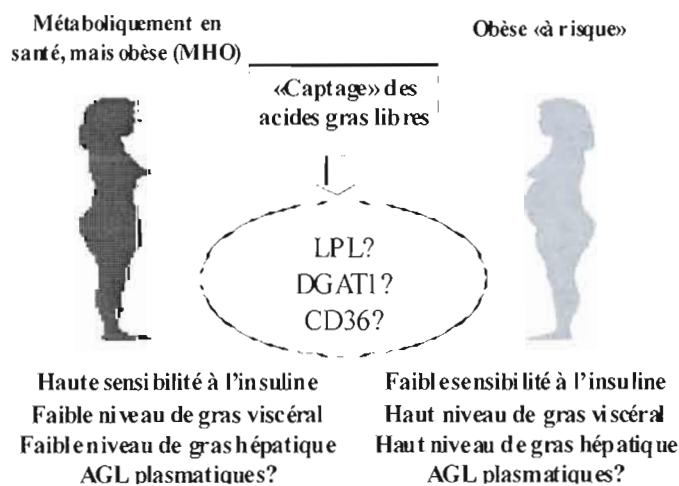


Fig.4: Caractéristiques des sujets MHO et «à risque» et facteurs «protecteurs»

expliquerait le profil métabolique de l'individu MHO. Plus précisément, nous avons tenté de déterminer si la variation de l'activité et l'expression de la lipoprotéine lipase (LPL) ainsi que l'expression du diacylglycérol acyltransférase 1 (DGAT1) et celle du «*cluster of differentiation*» 36 (CD36), prélevés dans le tissu adipeux de la région périombilicale sont des déterminants de la variation de la sensibilité à l'insuline chez des femmes obèses sédentaires post-ménopausées (**Fig.4**). Le but de l'étude était donc d'avoir une plus grande compréhension du rôle du transport vers l'adipocyte et de la mise en réserve des AGL chez l'individu MHO.

OBJECTIF

Déterminer l'activité et l'expression de la LPL du tissu adipeux sous-cutané ainsi que l'expression du DGAT1 et du transporteur membranaire CD36 de la cellule adipeuse chez les femmes obèses post-ménopausées MHO et «à risque».

HYPOTHÈSE

Notre hypothèse était que les individus MHO auraient une activité et une expression plus haute de LPL ainsi qu'une expression plus haute du DGAT1 et du transporteur membranaire CD36 par rapport aux individus «à risque».

IMPORTANCE DE LA RECHERCHE

Nous espérons que cette étude permettra de mieux comprendre les mécanismes protecteurs du profil métabolique des individus MHO. Nous espérons également qu'elle nous permettra d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes de résistance à l'insuline ainsi que des facteurs impliqués dans le développement du DT2 chez les femmes obèses post ménopausées. Ainsi, ces connaissances nous permettraient d'éduquer les professionnels de la santé à propos des différents sous-groupes d'obésité et ainsi de possiblement modifier, à long terme, le traitement à tendance «*one size fits all*» des individus obèses. En effet, les individus MHO ne doivent pas être analysés statistiquement dans la même cohorte que les individus «à risque», cela pourrait rendre problématique l'interprétation des données.

Chapitre II

REVUE DE LITTÉRATURE

Dans l'étude de NHANES 1999-2004 aux États-Unis (**Fig. 5**), il a été montré que la prévalence du phénotype MHO chez les sujets obèses diminue fortement avec l'âge chez l'adulte : 47,7%

chez les 20 à 34 ans, 31,1%

chez les 35 à 49 ans, 20,4%

chez les 50 à 64 ans et

14,3% chez les 65 à 79 ans

(à noter par contre que les sujets âgés de plus de 80 ans,

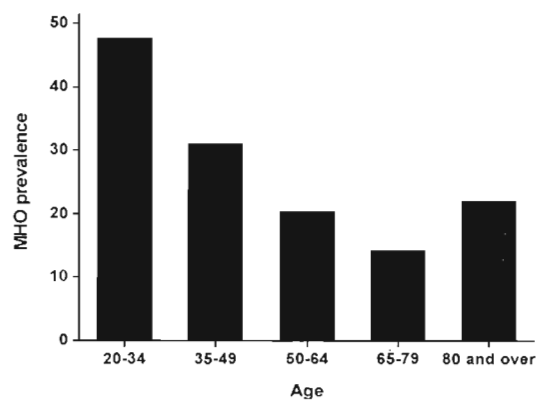


Fig. 5 : Prévalence des MHO selon l'âge (Wildmann et al. 2008)

le taux remonte à 22,1% (Wildmann *et al.*, 2008). De plus, contrairement à ce dont on pourrait s'attendre, le genre n'a que peu d'influence. En effet, deux études ont rapporté une prévalence d'individus MHO un peu plus élevée chez les femmes que chez les hommes obèses, avec une différence entre les sexes d'environ 10% (Fox *et al.*, 2007; Park *et al.*, 2003).

Caractérisation et identification des MHO

Seulement quelques études ont tenté de caractériser ce type d'individu (Karelis *et al.*, 2005; Brochu *et al.*, 2001; Stefan *et al.*, 2008; Messier *et al.*, 2009; Succuro *et al.*, 2008). Ces études ont démontré que l'individu MHO avait un profil anthropométrique (circonférence de taille), lipidique (sanguin et hépatique), hormonal et d'inflammation favorable ainsi qu'un faible taux de gras viscéral (Brochu *et al.*, 2001; Karelis *et al.*, 2005; Succuro *et al.*, 2009). Selon Brochu *et al.* (2001), les MHO ont 49% moins d'accumulation de gras viscéral que les sujets «à risque». Les sujets MHO ont également un profil lipidique favorable avec des taux plasmatiques de triglycérides plus bas et de cholestérol HDL plus élevés que les sujets obèses métaboliquement anormaux (Brochu *et al.*, 2001). De plus, deux études indépendantes ont rapporté que les sujets MHO ont des taux sériques de CRP hautement sensible (hsCRP), significativement plus bas que chez les sujets obèses avec perturbations métaboliques (Karelis *et al.*, 2005; Shin *et al.*, 2006). Par ailleurs, dans une de ces études, la concentration d'interleukine 6 (Shin *et al.*, 2006) et, dans l'autre, celle d'alpha-1 antitrypsine (Karelis *et al.*, 2005), deux marqueurs d'inflammation, étaient également abaissées, plaidant pour un profil inflammatoire plus favorable chez les sujets MHO. Le dosage de la hsCRP pourrait donc contribuer à l'identification du phénotype MHO, si la valeur est normale (< 3 mg/L) malgré la présence de l'obésité (Karelis, 2008; Karelis *et al.*, 2008).

L'étude de Després *et al.* (2008) a montré que les femmes obèses avec une grande accumulation de gras sous-cutané étaient caractérisées par une lipémie postprandiale normale attribuable au fait que leur dépôt de gras sous-cutané pouvait agir comme un «puits» métabolique protecteur afin de mettre en réserve avec une grande efficacité l'excès d'énergie provenant de la diète riche en triglycérides. D'ailleurs, il a été également montré que les hommes avec plus de gras viscéral sont caractérisés par une hypertriglycéridémie postprandiale et par une élimination substantiellement retardée des triglycérides provenant de la diète. Les hommes avec une obésité viscérale avaient encore une hypertriglycéridémie sévère huit heures après le test d'hypertriglycéridémie provoquée par voie orale («*oral fat load*») (Després *et al.*, 2008).

Ces résultats fournissent une évidence indirecte que, chez les individus avec une obésité viscérale, **le tissu adipeux sous-cutané a soit une capacité limitée de stockage d'énergie, soit une incapacité à limiter la mise en circulation des AGL ou alors que le tissu adipeux viscéral libère les AGL de façon plus importante ou que l'oxydation des AGL y est diminuée.** Il y aurait donc accumulation de gras dans des endroits non désirés, comme le foie, le cœur, les muscles squelettiques, etc., un phénomène appelé dépôt de gras ectopique (Després *et al.*, 2008). Cela suggère un profil métabolique protecteur chez les individus MHO, qui serait peut-être expliqué par une meilleure habileté à mettre en réserve les AGL dans le tissu adipeux sous-cutané plutôt que sous la forme de dépôts de gras ectopique. Stefan *et al.* (2008) supportent cette hypothèse en montrant que le

niveau de gras ectopique dans le foie et les muscles était significativement moins élevé chez les MHO.

Selon Sims (2001), les sujets MHO ont développé une obésité tôt dans la vie. Un poids élevé à la naissance et une prise de poids rapide en période postnatale semblent protéger les enfants et adolescents obèses contre le développement d'une adiposité tronculaire et d'une insulino-résistance, ce qui pourrait conduire au profil MHO à l'âge adulte (Bouhours-Nouet *et al.*, 2008). Cela pourrait également avoir un lien avec le type d'obésité hyperplasique (augmentation du nombre d'adipocytes) plutôt qu'hypertrophique (augmentation de la taille des adipocytes), la première étant caractéristique des sujets développant une obésité précoce et généralement associée à une sensibilité à l'insuline conservée, ce qui favoriserait le stockage des AGL (Karelis *et al.*, 2004; Brochu *et al.*, 2001). De nombreux sujets qui développent une obésité avant 20 ans gardent une sensibilité à l'insuline relativement correcte et seraient donc plus propices à présenter un phénotype MHO (Karelis *et al.*, 2004; Brochu *et al.*, 2001).

Effet d'une perte de poids

Une étude a montré qu'après une diète en restriction calorique d'une durée de 6 mois (Fig. 6), les

niveaux de sensibilité à l'insuline (mesurée par le clamp hyperinsulinémique-euglycémique) se

sont

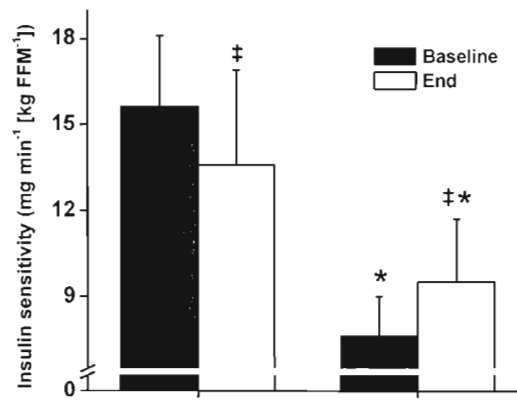


Fig 6 : Sensibilité à l'insuline MHO et MAO après une diète en restriction calorique (Karelis et al 2008)

significativement améliorés d'environ 26% chez les sujets «à risque», tandis qu'ils se sont significativement détériorés d'environ 13% chez les individus MHO avec la même perte de poids (Karelis *et al.*, 2008). De plus, une autre étude a montré que les personnes obèses avec SM perdaient significativement plus de poids que les personnes sans SM suite à un régime faible en gras (Evangelou *et al.*, 2008). Ceci laisse entendre que les individus MHO ne répondraient pas de la même façon que les individus «à risque» à une diète en restriction calorique, parfois utilisée comme traitement de l'obésité. On peut donc croire qu'une meilleure connaissance du profil des MHO permettrait de les caractériser de façon adéquate de manière à ce que les individus MHO aient accès à un meilleur traitement de leur obésité.

L'un des défis majeurs dans ce domaine est la difficulté de standardiser

adéquatement l'identification des individus MHO, ce qui rend problématique l'interprétation des données. Il n'y a donc pas de méthode standard pour identifier les individus MHO, ni dans les protocoles de recherche, ni en pratique clinique.

L'un des critères proposés dans la littérature pour identifier les MHO est relié exclusivement à la mesure de la sensibilité à l'insuline en utilisant le clamp hyperinsulinémique-euglycémique (Brochu *et al.*, 2001; Karelis *et al.*, 2005). Cependant, la technique du clamp est une technique invasive, qui prend beaucoup de temps et qui n'est pas appropriée pour des sélections à grande échelle (Rabasa-Lhoret et Laville, 2001). Par conséquent, d'autres méthodes basées sur la sensibilité à l'insuline ont été utilisées pour identifier les sujets MHO, telles que l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) mesurée à l'aide de l'indice de Matsuda (index de sensibilité à l'insuline) soit : $10\,000 / [\text{racine carrée de (glycémie à jeun (mg/dl) * insuline à jeun (}\mu\text{U/ml)} * \text{glycémie moyenne de tous les temps (mg/dl) * insuline moyenne de tous les temps (}\mu\text{U/ml)})]$ et de l'indice HOMA – IR («*homeostasis model assessment – Insuline Resistance*») = $\text{insuline à jeun (}\mu\text{U/ml)} * \text{glucose (mmol/l)} / 22,5$ (Stefan *et al.*, 2008; Meigs *et al.*, 2006; Shin *et al.*, 2006; Matsuda et DeFronzo, 1999).

L'évaluation de la résistance à l'insuline par l'indice HOMA combinée avec d'autres critères métaboliques cliniques peuvent permettre d'identifier les individus MHO (Karelis et Rabasa-Lhoret, 2008; Wildmann *et al.*, 2008). Basés sur le rapport du NCEP-ATP III (2002) ainsi que l'étude de Brochu *et al.* (2001),

les individus MHO sont définis comme rencontrant au moins 4 des 5 critères métaboliques suivants: indice HOMA (pour «*homeostatis model assessment*») $<1,95$, triglycérides $<1,7\text{mmol/L}$, cholestérol total $<5,2\text{mmol/L}$, «*low-density lipoprotein – cholesterol*» (LDL-C) $<2,6\text{mmol/L}$ et HDL-C $>1,1\text{mmol/L}$. De plus, selon la méthode employée pour caractériser les MHO, la prévalence de ces individus peut varier. Il a également été suggéré que la CRP serait possiblement un marqueur clinique important pour l'identification du SM (Cook *et al.*, 2006; Ridker *et al.*, 2004). D'ailleurs, Karelis et Rabasa-Lhoret (2008) rapportent que les MHO ont un niveau 92% moins élevé de CRP par rapport aux personnes obèses «à risque». Ainsi, dans l'étude de Karelis *et al.* (2008), un individu est identifié MHO s'il possède 4 des 5 critères suivants : $\text{CRP} \leq 3,0 \text{ mg/L}$, $\text{HDL-C} \geq 1,3 \text{ mmol/L}$, triglycérides $\leq 1,7 \text{ mmol/L}$, $\text{LDL-C} \leq 2,6 \text{ mmol/L}$ et $\text{HOMA} \leq 2,7$. Jusqu'à présent, aucune méthode n'a encore été standardisée pour identifier les individus MHO.

Le captage des acides gras libres

Lors de la digestion, des lipoprotéines appelées chylomicrons sont formées à partir des AGL ingérés. Ces lipoprotéines, riches en triglycérides, sont responsables du

transport des lipides à travers le système sanguin, de l'intestin vers le tissu adipeux. Le même processus s'effectue à partir des AGL

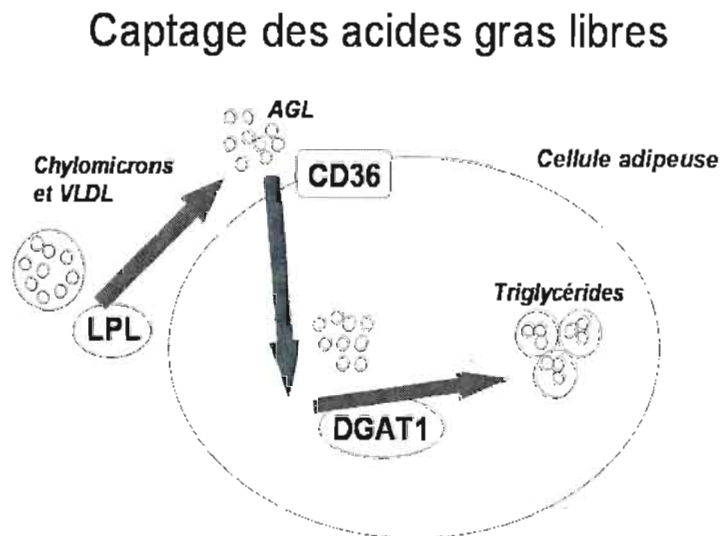


Fig. 7 : Captage et stockage des AGL

hépatiques, à l'aide des lipoprotéines à très faible densité (VLDL pour « *very low-density lipoprotein* ») (Lewis *et al.*, 2002). Lorsque les chylomicrons et les VLDL circulent dans le système sanguin, la LPL, une enzyme permettant de séparer les AGL des triglycérides présents dans les chylomicrons et les VLDL, extrait une partie des AGL afin de favoriser leur entrée dans le tissu adipeux, mais aussi dans les tissus cardiaque et musculaire. Ensuite, le CD36 membranaire, un transporteur situé sur la membrane de la cellule adipeuse (ou adipocyte), fait entrer les AGL à l'intérieur de l'adipocyte (Fig. 7). Finalement, à l'intérieur de la cellule adipeuse, le DGAT1, une enzyme clé pour la formation des triglycérides à partir des AGL à l'intérieur de l'adipocyte, entre en action et forme des

triglycérides de façon à entreposer les AGL dans le tissu adipeux (Lewis et al. 2002).

Rationnel

La voie de captage et de mise en réserve des AGL dans le tissu adipeux peut jouer un rôle essentiel dans le profil métabolique «protecteur» observé chez les individus MHO. Dans cette étude, nous avons tenté de déterminer l'habileté du tissu adipeux sous-cutané à capter et à stocker les AGL, en mesurant l'activité et l'expression de la LPL ainsi qu'en mesurant l'expression du transporteur CD36 et l'expression de l'enzyme DGAT1. Le raisonnement est le suivant: le captage des AGL, provenant des triglycérides, par l'adipocyte est altéré chez les sujets obèses «à risque» (Coppack *et al.*, 1992; Ong *et al.*, 1989; Richelsen *et al.*, 1993). En effet, l'activité de la LPL postprandiale, mesurée à partir de biopsies du tissu adipeux, augmente de 124 % chez des individus de poids normal, mais seulement de 27 % chez des sujets obèses (Ong *et al.*, 1989). Une étude récente a montré que l'activité accrue de la LPL chez des lapins transgéniques était associée à des niveaux plus élevés de sensibilité à l'insuline et à des concentrations d'AGL plus basses lorsque comparé au groupe contrôle (Kitajima *et al.*, 2004). De plus, le CD36 a été identifié comme étant une protéine de transport d'acide gras qui permet le captage cellulaire des AGL (Aitman, 2001). Quelques études ont montré que la déficience en CD36 chez l'homme et qu'un knockout du gène de CD36 chez la souris étaient associés à la résistance à l'insuline et à la dyslipidémie (Miyaoaka *et al.*, 2001; Petrie *et al.*, 2001; Coburn *et al.*, 2000). Le DGAT1 est une

enzyme clé dans la synthèse des triglycérides dans le tissu adipeux (Subauste *et al.*, 2003). La relation entre la synthèse des triglycérides dans l'adipocyte et l'obésité n'est actuellement pas très claire. Cependant, une étude effectuée chez des souris a montré que la surexpression de DGAT1 dans le tissu adipeux peut protéger le foie et le muscle contre l'accumulation excessive des AGL et empêcher la résistance à l'insuline (Chen *et al.*, 2002). D'ailleurs, Ranganathan *et al.* (2006) rapportent que les sujets obèses tolérants au glucose expriment des niveaux plus élevés de DGAT1 comparés aux individus obèses qui sont intolérants au glucose et que ceci était associé à des niveaux plus élevés de sensibilité à l'insuline. **Ainsi, la perte de la capacité du tissu adipeux à capter et à stocker les AGL pourrait mener à des niveaux plus élevés d'AGL dans la circulation et à une accumulation de gras dans d'autres organes tels que le foie, le muscle squelettique et les cellules bêtas pancréatiques, où l'effet à long terme connu est l'altération de la sensibilité à l'insuline qui peut par la suite mener à une augmentation du risque de développer le DT2.** Afin d'appuyer cette hypothèse, plusieurs études ont montré qu'une accumulation de gras dans le foie et le muscle ainsi que des niveaux sanguins élevés d'AGL étaient associés à une augmentation de la résistance à l'insuline chez des sujets obèses «à risque» (Boden, 1999; Boden *et al.*, 2002; Gastaldelli *et al.*, 2007). Par conséquent, en ce qui concerne les individus obèses «à risque», la fonction du tissu adipeux sous-cutané est altérée de sorte que le captage des AGL est moins efficace. Une moindre efficacité à capter et à stocker les AGL pourrait donc être liée à une capacité altérée des adipocytes à maintenir ou utiliser les AGL dans le tissu adipeux sous-cutané. Il est toutefois

possible que les adipocytes contiennent beaucoup de triglycérides et que leur capacité de stockage soit limitée (Eckel, 1992; Flatt, 1988). De plus, les adipocytes ayant une plus grande taille sont associés à une augmentation de la résistance à l'insuline (Salans *et al.*, 1973). La présence d'une hypertrophie des adipocytes dans le gras abdominal sous-cutané est un marqueur de risque pour le développement du DT2 (Paolisso *et al.*, 1995; Weyer *et al.*, 2000). Par conséquent, lorsque les adipocytes s'hypertrophient afin d'entreposer plus de gras, leur efficacité à capter et à entreposer les AGL pourrait diminuer ou il pourrait y avoir une plus grande relâche d'AGL dans la circulation. Les adipocytes de petite taille sont quant à eux associés à des niveaux plus élevés de sensibilité à l'insuline (Okuno *et al.*, 1998). Ils peuvent donc agir en tant que puissants capteurs d'AGL. En résumé, la capacité du tissu adipeux à capter et à stocker efficacement les AGL peut être associée à des niveaux plus élevés de sensibilité à l'insuline observés chez les individus MHO.

Mécanisme de résistance à l'insuline

Lorsque le mécanisme de captage et de rétention des AGL fonctionne mal ou que le foie en est saturé, ceux-ci se retrouvent en grande quantité dans le sang. Une partie des AGL s'entreposera dans les cellules musculaires, cardiaques, hépatiques et pancréatiques. L'augmentation des triglycérides dans la cellule musculaire perturbe la signalisation de l'insuline et donc l'entrée du glucose dans la cellule. En effet, l'augmentation d'AGL dans la cellule musculaire cause une augmentation de l'activité de la sérine/thréonine kinase, ce qui fait diminuer

l'activité de l'«*insulin receptor substrat-1*» (IRS-1) et fait en sorte que moins de GLUT 4 (transporteurs responsables de l'entrée du glucose dans la cellule) sont déplacés vers la membrane

cellulaire. Il y a donc une plus petite quantité de glucose qui entre dans la cellule et par le fait même, une plus grande quantité de

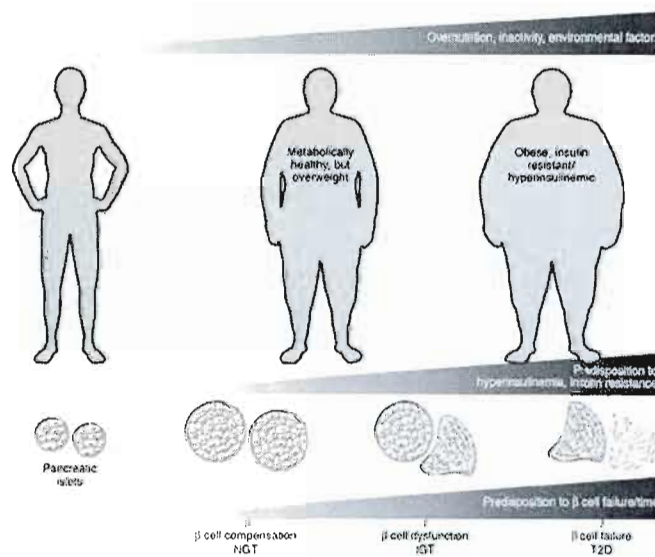


Fig. 8 : Défaillance des cellules pancréatiques chez les personnes diabétiques de type 2 (Prentki et al. 2006)

glucose restant dans la circulation sanguine, ce qui stimule les cellules β du pancréas (Prentki *et al.*, 2006). La production d'insuline augmente afin de faire entrer le surplus de glucose dans la cellule. Des études longitudinales sur des sujets qui ont développé le DT2 montrent une augmentation des niveaux d'insuline aux phases normales et prédiabétiques afin de maintenir la glycémie près de la normale malgré une insulino-résistance (compensation des cellules β), suivie d'une baisse lorsque la glycémie à jeun dépasse la limite supérieure de 5,5mM (dysfonction des cellules β) (Fig. 8) (Prentki *et al.*, 2006). À long terme, le pancréas s'épuise et la production d'insuline diminue. Une étude longitudinale montre que la dysfonction des cellules β est le principal déterminant de la

progression de la glycémie normale vers le diabète (Weyer *et al.*, 1999). La glycémie augmente et éventuellement, le sujet développe le DT2 (Grundy *et al.*, 2004; Prentki *et al.*, 2006).

Risque de maladies cardiovasculaires

De plus, si le mécanisme de captage et de rétention des AGL fonctionne mal, une partie des AGL en surplus dans le sang s'entreposera également sur les parois des artères ou autour des organes vitaux (le cœur par exemple) (Lewis *et al.* 2002). Peu importe le profil des individus, le gras entreposé dans les artères diminuera le volume sanguin pouvant normalement passer et pour assurer une circulation sanguine adéquate, la pression artérielle augmentera. À long terme, cela causera l'hypertension (Després *et al.*, 2008). Le gras autour des organes vitaux est également associé à une augmentation du risque des MCV (crise cardiaque, angine, etc.) (Després *et al.*, 2008; Hubert *et al.*, 1983). Hubert *et al.* (1983) a fait le suivi de 5209 hommes et femmes pendant 26 ans afin d'évaluer les risques de MCV en fonction de leur obésité. L'étude a montré que l'obésité chez les femmes était positivement et indépendamment associée à des maladies coronariennes, des crises cardiaques, des congestions cardiaques et coronariennes ainsi qu'à la mort (Hubert *et al.*, 1983). De plus, l'insulino-résistance est également associée à une augmentation du risque de MCV (Grundy *et al.*, 2004). Eckel *et al.* (2006) soutient que les adultes atteints de DT2 ont 2 à 4 fois plus de risque de MCV que ceux non diabétiques. Le diabète est également accompagné d'une augmentation significative de la prévalence de dyslipidémie (Eckel *et al.*, 2006).

Chapitre III

MÉTHODOLOGIE

Tout d'abord, il est important de mentionner que ce projet de maîtrise est un sous-projet dans une grande étude d'intervention en activité physique auprès des femmes obèses. Ce projet utilise les données pré-intervention. Plusieurs paramètres ont été mesurés avant la période d'intervention, dont certains ne sont pas mentionnés dans ce mémoire. Par contre, certains d'entre eux apparaissent dans ce mémoire, afin de mieux caractériser la population étudiée lors de ce projet, tels que la force de préhension, la dépense énergétique ainsi que la consommation d'oxygène de pointe.

Sujets

Quarante-cinq femmes obèses sédentaires post-ménopausées (voir *Analyses statistiques et taille de l'échantillon*) ont été recrutées pour cette étude. Afin de faciliter le recrutement, une annonce a été placée dans des journaux (Métro, 24 heures, etc.) ainsi que dans des endroits publics (salles de bingo, pharmacies, etc.). Une boîte vocale ainsi qu'une adresse électronique étaient à la disposition des personnes intéressées. Les femmes volontaires devaient répondre aux critères d'inclusion suivants: un IMC entre 30,0 et 40,0 kg/m², âgées de 50 à 70 ans, non-fumeuses, sédentaires (moins de 2 heures d'activité physique structurées par semaine), arrêt des menstruations depuis au moins 1 an, consommation d'alcool modérée (2 verres ou moins par semaine). Les volontaires étaient exclues si elles

possédaient l'un ou plusieurs des critères d'exclusion suivants: fluctuation de poids (plus de 2kg depuis les 4 dernières semaines), antécédents ou présences de MCV (hypertension, cardiopathies, etc.) ou de DT2, toute thérapie de remplacement hormonal (œstrogène, progestérone), problème orthopédique pouvant limiter l'intervention en activité physique et médication contre des problèmes cardiaques.

Le formulaire de consentement de l'étude, approuvé par les comités d'éthique de la Faculté de Médecine de l'Université de Montréal et de l'Institut de Recherche Clinique de Montréal (IRCM), était envoyé par courriel ou remis aux participantes lors de la première visite. Après avoir lu et signé ce formulaire de consentement, les volontaires étaient invitées à l'IRCM pour une série de tests.

Procédure

Les sujets, à jeun, arrivaient au laboratoire vers 8h00. 1) La mesure de la taille (grandeur) des sujets ainsi que la prise du poids corporel étaient tout d'abord effectuées afin de vérifier si l'IMC correspondait aux valeurs souhaitées. Ensuite, 2) une prise de sang était effectuée pour déterminer le profil lipidique ainsi que pour faire l'analyse de l'insuline et du glucose. Par la suite, une HGPO était réalisée. Pendant les intervalles de trente minutes de l'HGPO, 3) la pression artérielle était prise à l'aide d'une machine automatique Dinamap®; 4) la composition corporelle était mesurée par absorption biphotonique à rayons X (DEXA ou «*dual energy X-ray*») et 5) le tour de taille et de cuisse étaient mesurés

à l'aide d'un ruban à mesurer. À la fin de l'HGPO, lorsque le cathéter était enlevé, 6) un test de force de préhension était réalisé à l'aide d'un dynamomètre, puis 7) un brassard *SenseWear* était installé sur les participantes, afin de mesurer leur dépense énergétique. Elles portaient avec le brassard pour sept jours. Une semaine plus tard, 8) les sujets, à jeun, arrivaient vers 7:00 du matin pour une biopsie du tissu adipeux. Finalement, après une collation, 9) un test de capacité aérobie de pointe (VO_{2peak}) sur ergocycle était effectué.

Mesures

Hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

Des HGPO de deux heures ont été effectuées dans la matinée suite à douze heures de jeûne. Soixante-quinze grammes de glucose étaient ingérés par les participantes selon le protocole de l'Association américaine de diabète (*American Diabetes Association*, 2004). Les échantillons de sang ont été collectés à l'aide d'un cathéter veineux implanté dans la veine antécubitale ainsi qu'un tube «vacutainer» contenant du EDTA (gel anticoagulant) aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 (minutes). Au total, 80 ml de sang ont été prélevés pour chacune des participantes. Le but de ce test était d'identifier les sujets qui étaient diabétiques et de mesurer la sensibilité à l'insuline. À partir du test d'HGPO, la glycémie a été mesurée à l'aide du *Beckman Glucose Analyzer* (Beckman Instrument, Irvine, CA, USA). Suite à ce test, si une participante avait une glycémie à jeun au-dessus de 7,0 mmol/L ou à n'importe quel moment au-dessus de 11,1 mmol/L, elle était exclue du projet et recommandée à un médecin.

Sensibilité à l'insuline

À partir du test d'HGPO, la sensibilité à l'insuline a été mesurée à l'aide de l'équation de Matsuda (index de sensibilité à l'insuline) soit: $10\,000 / [\text{racine carrée de (glycémie à jeun (mg/dl) * insuline à jeun (}\mu\text{U/ml)} * \text{glycémie moyenne de tous les temps (mg/dl) * insuline moyenne de tous les temps (}\mu\text{U/ml))}]$ (Matsuda et DeFronzo, 1999). Selon cette équation, lorsque l'index est élevé, cela signifie que la sensibilité à l'insuline est élevée. Cette méthode a été choisie, car elle a été validée et est souvent utilisée dans la littérature.

Identification des MHO

La sensibilité à l'insuline joue un rôle central dans le développement des complications métaboliques chez les individus obèses (Karelis *et al.*, 2006). Étant donné qu'il n'existe aucun critère standardisé pour catégoriser les individus MHO, nous nous sommes appuyés sur une méthode publiée basée sur la sensibilité à l'insuline, soit l'index de Matsuda qui provient de l'HGPO, pour les identifier (Stefan *et al.*, 2008). À partir de cette méthode, le tiers des sujets qui avait la meilleure sensibilité était classé dans la catégorie des individus MHO, le reste (deux tiers) était classé dans la catégorie des individus «à risque», une technique basée sur la méthode de Stefan *et al.* (2008).

Analyse sanguine

Au temps 0, un prélèvement sanguin a été fait afin de faire un bilan biologique complet comprenant: profil lipidique, HDL-C, LDL-C, cholestérol total,

triglycérides et enzymes hépatiques (COBAS intergra 400), hsCRP et ApoB, qui ont été mesurés par «*immunonephelometry*» à l'aide de l'analyseur IMAGE (Beckman-Coulter, Montréal, Canada) (Karelis *et al.*, 2005). Les acides gras plasmatiques non estérifiés (NEFA pour «*Plasma non-esterified fatty acids*») ont été mesurés à l'aide de kits commerciaux de calorimétrie enzymatique (WAKO Chemicals, Richmond, VA). L'insuline a été mesurée aux temps 0, 30, 60, 90 et 120 (minutes), selon la méthode «*automated radioimmunoassay*» (Medicorp, Montréal, Canada).

Composition corporelle

La quantité de masse grasse, de masse maigre, la densité osseuse et le poids total ont été déterminés par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DEXA) (version 6.10.019; General Electric Lunar Corporation, Madison, WI). Le sujet devait demeurer couché sur une table d'examen, vêtu d'une jaquette d'hôpital, tandis qu'un double rayon X à faible densité balayait son corps pendant dix minutes. Le risque de ce test se situe au niveau de l'exposition aux rayons X. Cette exposition se chiffre à 0,03 millirem pour le DEXA, ce qui est inférieur à l'exposition ambiante naturelle pour une journée. La taille en position debout a été mesurée une seule fois, sans les souliers, en utilisant un stadiomètre au mur (Perspective Enterprises, Portage, MI). Ensuite, l'IMC a été calculé ($[\text{masse corporelle (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}]$). Toutefois, étant donné que l'IMC n'est pas une mesure spécifique de la masse grasse et ne distingue pas la masse maigre de la masse grasse, l'indice de masse maigre (IMM) ($[\text{masse maigre (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}]$) et l'indice de masse

grasse (IMG) ($[\text{masse grasse (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}])$) ont été calculés, sans tenir compte de la masse osseuse. La masse grasse viscérale a été calculée à partir du DEXA en utilisant l'équation de Bertin *et al.* (2000).

Pression artérielle

La pression artérielle, systolique et diastolique, a été déterminée par la moyenne de trois lectures, prises à intervalles de cinq minutes, à partir d'un appareil automatique Dinamap[®] (Critikon, Johnson & Johnson Co., Tampa, FL). Un brassard d'une circonférence correspondant à celle du bras du sujet a été utilisé et la pression a été prise sur le bras gauche avec les conditions standardisées suivantes: ne pas parler, ne pas croiser les jambes, être en position semi-assise dans un lit d'hôpital (entre la position couchée et assise) ainsi que 10 minutes de repos préalables.

Circonférence de la taille et de la cuisse

Les circonférences de la taille et de la cuisse ont été mesurées à l'aide d'un ruban à mesurer, avec une précision de 0,5 cm, selon les directives standardisées de Norton et Olds (2000). Pour la circonférence de la taille, le milieu entre l'épine iliaque antéro-supérieure et la dernière côte flottante a été identifié de chaque côté du corps du sujet (approximativement 1 cm en dessous du nombril). La mesure du tour de taille a été prise en encerclant le sujet, debout, à cet endroit à l'aide du ruban à mesurer. Pour la circonférence de la cuisse, elle a été mesurée sur la cuisse droite. Le sujet devait être en position debout en mettant son poids sur sa jambe

opposée (gauche). Le milieu entre la patella (rotule) et l'épine iliaque antéro-supérieure a été identifié sur la cuisse droite. La mesure de la circonférence de la cuisse a été prise en encerclant la cuisse à cet endroit. Les mesures de la circonférence de la cuisse et de la taille ont été prises trois fois chacune et dans l'ordre suivant: taille, cuisse. Les valeurs moyennes des trois prises ont été retenues comme valeurs sources, sauf si l'une différait extrêmement des deux autres valeurs. Dans ce cas, la valeur qui différait était exclue et la moyenne était faite à partir des deux autres.

Force de préhension

La force maximale développée par chaque main, avec prise volontaire, a été évaluée par un dynamomètre (Smedley-Type Hand Dynamometer, ERP, Laval, Canada) suivant la procédure de Société Canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE) (SCPE, 2004). Pour effectuer ce test, d'une durée d'environ dix minutes, le sujet devait se tenir en position debout, les jambes légèrement écartées, le bras à environ 15° le long du corps (avant-bras et poignet en position neutre). Le sujet devait par la suite serrer l'appareil le plus fort possible avec la main, en prenant le temps nécessaire afin de le serrer au maximum (cinq secondes environ). Le test a été effectué à trois reprises, et ce, pour chaque main en alternance. Une minute de repos était prise après chaque essai des deux mains (droite, gauche, repos). Seule la plus haute valeur entre les deux mains a été retenue.

Dépense énergétique

La dépense énergétique totale quotidienne ainsi que la dépense énergétique due à l'activité physique ont été déterminées à partir du brassard *SenseWear* portable (5 x 3 x 2 cm) (HealthWear Bodymedia, Pittsburgh, PA) porté pendant sept jours consécutifs. Pour la prise de données, le brassard portable utilise un accéléromètre à deux axes, un capteur de chaleur, un capteur de réponse galvanique de la peau, un capteur de température corporelle et un capteur de température ambiante. Plusieurs données, telles que le poids corporel, la taille, la main dominante et le tabagisme (fumeur ou non-fumeur) ont été utilisées pour calculer la dépense énergétique. Le brassard était installé sur la partie supérieure du bras droit (sur le triceps au milieu de l'humérus) de chaque sujet. Tous les sujets ont été informés de la manière pour retirer et installer le brassard, car il devait être porté en permanence sauf pour toute activité aquatique (bain, douche, piscine, etc.). Cette méthode pour mesurer la dépense énergétique a été validée par plusieurs études et est connue comme étant comparable à 92% avec la technique d'eau doublement marquée (Polzien *et al.*, 2007; St-Onge *et al.*, 2007; Welk *et al.*, 2007; Mignault *et al.*, 2005; Jakicic *et al.*, 2004).

Biopsie

Une biopsie a été effectuée en utilisant la méthode de miniliposuction dans la région périombilicale, sous anesthésie locale et après stérilisation de la zone de prélèvement. Un échantillon d'environ un à deux grammes de tissu adipeux sous-cutané a été collecté par un médecin, le Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Les

échantillons de tissu adipeux ont été séparés en deux morceaux et immédiatement submergés dans le l'azote liquide à -80 °C. Les échantillons ont par la suite été pesés, puis gardés dans un congélateur à -80°C jusqu'à l'analyse.

L'activité de la LPL du tissu adipeux

Approximativement 100 mg de tissu adipeux (TA) provenant de chaque échantillon a été immédiatement gelé dans de l'azote liquide et placé dans un congélateur à -80°C afin d'être traité ultérieurement à l'aide de la méthode d'activité de LPL libérée par l'héparine (Tessier *et al.*, 2010). Des duplicatas de vingt à trente mg de TA ont été incubés pendant quarante minutes à 28°C avec 0,5 ml de *Krebs-Ringer-0.1 M Tris-HCL* (pH 8,4) contenant de l'albumine de sérum bovin (1 %) et de l'héparine (2,5 U) afin de libérer la LPL du tissu. Le tissu a ensuite été retiré et 0,5 ml de substrat a été ajouté à la solution de LPL libérée, laquelle a été incubée deux heures à 28°C avec une légère agitation. Le substrat était constitué d'un mélange de trioléine [^{14}C] (1,3 $\mu\text{Ci/ml}$) et de trioléine froide (11,1 mg/ml) soniquée dans de la gomme arabique (5 %), de NaCl (2 %), d'AGL provenant de l'albumine de sérum bovin (10 %) et de sérum humain à jeun. L'activité de la LPL du TA a été exprimée en micromoles d'AGL libéré par heure par 10^6 cellules ($\mu\text{mol AGL/g/h}$). La trioléine [^{14}C] a été obtenue à partir du *Perkin-Elmer Life and Analytical Sciences* (Woodbridge, Ontario, Canada) alors que la trioléine froide à partir du *Sigma-Aldrich* (Oakville, Ontario, Canada). Tous les autres solvants chimiques et organiques avaient le plus haut niveau de pureté disponible commercialement.

La préparation de l'ARN et le niveau d'ARNm des marqueurs du TA

Environ cinq à dix µg du total de l'ARN a été extrait des échantillons de 100 mg de TA , en utilisant le *RNeasy Mini Kit* (Qiagen, Mississauga, Ontario, Canada). La concentration d'ARN totale isolée a été quantifiée par absorbance à 260 nm et cette intégrité a été vérifiée en utilisant les gels d'agarose (1 %) colorés au bromure d'éthidium. L'absorption de 260/280 nm de toutes les préparations variaient entre 1,9 et 2,1. Un µg de l'ARN total a été transcrit inversement à l'intérieur de l'ADNc, en utilisant le *SuperScript II Reverse Transcriptase kit* (Invitrogen Canada, Burlington, Ontario) et 50 ng de l'ADNc a été utilisé pour une réaction en chaîne par polymérase (PCR pour «*polymerase chain reaction*»). Les niveaux d'ARNm du TA ont été quantifiés par la méthode de PCR quantitative par fluorescence à l'aide du *Rotor Gene 3000* (Corbett Research, Montreal Biotech, Kirkland, Québec, Canada), en utilisant le *SYBR Green Jump Start TAQ ready mix* (Sigma-Aldrich, Oakville, Ontario, Canada) (Tessier *et al.*, 2010). Les amorces et les séquences inverses pour les gènes d'intérêt sont montrées dans le **Tableau 1**. Les niveaux d'ARNm ont été calculés selon la méthode de courbe standard (*Rotor Gene 3000*) et normalisés au Glycéraldéhyde phosphate déshydrogénase (GAPDH) (considéré comme le gène dominant) dont les amorces et les séquences inverses sont aussi montrées dans le **Tableau 1**. Toutes les mesures ont été faites en double et la moyenne des doubles a été conservée.

Consommation d'oxygène de pointe (VO_{2peak})

La consommation d'oxygène de pointe a été mesurée par calorimétrie indirecte respiratoire. Le test a été effectué sur un ergocycle modèle 900 (Ergoline, Bitz, Allemagne) et la consommation d'oxygène a été mesurée à l'aide d'une machine de mesure cardiopulmonaire Ergocard (MediSoft, Dinant, Belgique). La capacité cardiovasculaire a été évaluée progressivement en commençant le test à 25W et en l'augmentant de 25W toutes les deux minutes. Le sujet devait maintenir une vitesse constante, soit environ 70 révolutions par minute. L'oxygène et le dioxyde de carbone ont été mesurés directement en utilisant un masque facial relié au système. Les trois critères suivants devaient être respectés à la fin du test pour qu'il soit réussi: (1) un quotient d'échange respiratoire (QR) au-dessus de 1,1; (2) une fréquence cardiaque à plus ou moins 10 battements de la fréquence cardiaque maximale prédite ($220 - \text{âge}$); (3) un arrêt volontaire du test par le sujet. Le VO_{2peak} a été défini comme étant la moyenne des plus hauts points de consommation d'oxygène atteint dans les trente dernières secondes du test.

Analyses statistiques et taille de l'échantillon

Le test de Kolmogorov-Smirnov a été utilisé pour vérifier si la distribution est normale. Les tests T («*unpaired t-tests*») ont été utilisés pour identifier si des différences existent entre les groupes. Ensuite, ces variables ont été disposées dans des analyses de régression linéaire multiple afin de déterminer lesquelles de ces variables prédisent indépendamment la résistance à l'insuline. Finalement, une corrélation de Pearson a été utilisée afin de déterminer s'il y a une ou des

corrélations entre les différentes variables (c.-à-d. activité et l'expression de la LPL adipeuse, l'expression du DGAT1 et du CD36, la masse grasse, la masse maigre, la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique, la dépense énergétique, etc.). Le but de ces analyses était de déterminer lesquelles de ces variables distinguent les individus MHO des individus obèses «à risque».

La taille de l'échantillon des participantes est basée sur les différents rôles que jouent les AGL plasmatiques. La taille de l'échantillon requis pour cette variable est calculée en utilisant le logiciel de statistique *Jump Statistical Package*. Quarante-cinq sujets au total (MHO = 15, «à risque» = 30) produiront 80% du pouvoir pour détecter une différence dans les AGL plasmatiques entre les groupes ($0,18 \pm 0,18$ mmol/L) (Fisher *et al.*, 2002).

Chapitre IV

RÉSULTATS

Le **tableau 2** présente les données de la composition corporelle des sujets. Les deux groupes avaient des données comparables pour l'âge, l'IMC, la circonférence de taille ainsi que la masse grasse. Cependant, on remarque une différence significative entre les deux groupes pour la masse maigre et pour la masse grasse viscérale avec des moyennes plus élevées chez le groupe «à risque» comparées au groupe MHO.

Le **tableau 3** expose les caractéristiques physiques des sujets. Les deux groupes avaient des données comparables pour la dépense énergétique totale, la dépense énergétique de l'activité physique, la pression artérielle systolique et diastolique, la force de préhension ainsi que pour la VO_{2peak} .

Les caractéristiques métaboliques des sujets sont présentées dans le **tableau 4**. On remarque des différences significatives au niveau de la glycémie à jeun et après deux heures avec des valeurs plus basses chez le groupe MHO comparé au groupe «à risque». On remarque également des différences significatives au niveau de l'insuline à jeun et après deux heures avec des valeurs plus basses chez le groupe MHO comparé au groupe «à risque». Finalement, on observe des niveaux significativement plus hauts pour l'indice de Matsuda et plus bas pour l'HOMA chez les individus MHO comparés au groupe «à risque».

Les valeurs de profils lipidiques des sujets sont montrées dans le **tableau 5**. Les deux groupes avaient des valeurs comparables pour toutes ces données, tant au niveau de l'ApoB, des triglycérides, du cholestérol total, du HDL-Cholestérol, du LDL-Cholestérol, du rapport triglycérides/HDL-Cholestérol, des AGL et de la hsCRP.

Le **tableau 6** présente les caractéristiques du tissu adipeux des sujets. On n'observe aucune différence significative entre l'activité de la LPL ainsi que de l'expression ARNm du DGAT1, du CD36 et de la LPL. Toutefois, on observe une tendance plus élevée de l'expression de l'ARNm du CD36 chez les individus MHO ($P = 0,07$). En effet, l'ARNm du CD36 est 23,2% plus élevée chez les MHO par rapport au groupe « à risque ».

La sensibilité à l'insuline est corrélée avec les variables suivantes ($N = 45$): la masse maigre ($r = -0,36$; $P = 0,016$), la glycémie T120 ($r = -0,35$; $P = 0,02$), l'insuline T0 ($r = -0,68$; $P < 0,005$), l'insuline T120 ($r = -0,60$; $P < 0,005$), l'HOMA ($r = -0,71$; $P < 0,005$), l'ARNm de la LPL ($r = 0,35$; $P = 0,02$), l'ARNm du DGAT1 ($r = 0,31$; $P = 0,04$) et l'ARNm du CD36 ($r = 0,39$; $P = 0,01$). Aucune corrélation n'a été observée entre la sensibilité à l'insuline et l'activité de la LPL.

Finalement, une analyse de régression linéaire (**tableau 7**) a été faite afin d'identifier les prédicateurs indépendants de la sensibilité à l'insuline. Les variables indépendantes entrées dans l'équation sont : la masse maigre, la masse

grasse viscérale, le glucose à jeun, le glucose T120, l'insuline à jeun, l'insuline T120 et l'ARNm du CD36. Le **tableau 7** illustre le résumé de l'analyse. Nos résultats montrent que l'insuline à jeun (49 %), la masse maigre (7 %) ainsi que l'ARNm du CD36 (7 %) sont prédicteurs indépendants qui expliquent dans l'ensemble 62,7% de la variance de la sensibilité à l'insuline ($P < 0.05$).

Chapitre V

DISCUSSION

Les individus MHO ont été caractérisés dans quelques études (Karelis *et al.*, 2005; Brochu *et al.*, 2001; Stefan *et al.*, 2008). Ces études ont remarqué que l'individu MHO avait un profil lipidique, hormonal et d'inflammation favorable ainsi qu'un faible taux de gras viscéral (Brochu *et al.*, 2001; Karelis *et al.*, 2005). En effet, malgré des niveaux similaires de masse grasse entre les femmes obèses post-ménopausées MHO et «à risque», les femmes MHO avaient 49% moins de tissu adipeux viscéral que les femmes «à risque» (Karelis *et al.*, 2005). De plus, ces femmes avaient également une plus haute sensibilité à l'insuline et un profil lipidique favorable, ceci a été démontré par un plus faible taux de triglycérides et un plus haut taux de HDL-cholestérol par rapport aux femmes obèses «à risque» (Karelis *et al.*, 2005). Finalement, une étude publiée récemment indique une plus faible concentration d'enzymes hépatiques chez les individus MHO, ce qui pourrait conduire à une meilleure sensibilité hépatique à l'insuline ainsi qu'un plus faible taux de lipides hépatiques par rapport aux individus obèses «à risque» (Messier *et al.*, 2009).

Malgré cela, il y a peu de recherches fondamentales qui expliquent pourquoi ces individus sont «protégés» de ces complications métaboliques. Dans le but d'améliorer les connaissances dans la littérature, nous avons tenté de fournir de nouvelles informations sur les facteurs métaboliques du tissu adipeux qui

caractérisent le profil des femmes post-ménopausées MHO. Dans cette étude, notre but était de déterminer l'activité et l'expression de la LPL du tissu adipeux sous-cutané ainsi que l'expression du DGAT1 et du transporteur CD36 de la cellule adipeuse chez les femmes obèses post-ménopausées MHO et «à risque». Notre hypothèse était que les individus MHO auraient une activité et une expression plus haute de la LPL ainsi qu'une expression plus haute du DGAT1 et du transporteur CD36 par rapport aux individus «à risque».

Nos sujets ont été classés à partir des valeurs de sensibilité à l'insuline, soit l'index de Matsuda provenant de l'HGPO, une méthode basée sur la méthode publiée de Stefan *et al.* (2008). À partir de cette méthode, le tiers des sujets qui avait la meilleure sensibilité était classé dans la catégorie des individus MHO, le reste (deux tiers) était classé dans la catégorie des individus «à risque». Par définition, ils ont montré une sensibilité à l'insuline favorable. Les résultats ont montré que, malgré un niveau de masse grasse similaire entre les sujets MHO et obèses «à risque», les MHO avaient un niveau de masse grasse viscérale 18,3% moins élevée que les individus «à risque», ce qui confirme les résultats de Brochu *et al.* (2001). De plus, les valeurs de glycémie à jeun et au temps 120, ainsi que d'insuline à jeun et au temps 120 étaient significativement inférieures chez les individus MHO comparées aux individus «à risque» ($p < 0,05$).

Étonnamment, aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne le profil lipidique (HDL, triglycérides, etc.) et l'inflammation (hsCRP), malgré que cela ait

été observé dans d'autres études (Karelis *et al.*, 2005). À propos de la dépense énergétique et de la santé cardiorespiratoire, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, ce qui confirme ce qui a été vu dans la littérature (Brochu *et al.*, 2001; Karelis *et al.*, 2005).

Ensuite, nous n'avons observé aucune différence significative entre les individus MHO et «à risque» en ce qui concerne l'activité de la LPL ainsi que l'ARNm du DGAT1, du CD36 et de la LPL. Toutefois, une tendance favorisant les individus MHO a été observée concernant l'ARNm du CD36 comparé aux individus «à risque» ($1,01 \pm 0,4$ vs $0,82 \pm 0,2$ respectivement). L'ARNm du CD36 était d'ailleurs 23,2% plus élevé chez les individus MHO, par rapport aux individus «à risque», ce qui pourrait indiquer qu'il joue un petit rôle dans le profil métabolique favorable des individus MHO. De plus, les résultats de la régression linéaire indiquent que l'ARNm du CD36 est une variable qui explique 7% de la variance de la sensibilité à l'insuline. Les résultats de cette étude montrent que le mécanisme du captage et de mise en réserve des AGL semble jouer un petit rôle sur le profil métabolique des femmes obèses post-ménopausées.

Chapitre VI

LIMITES ET PERTINENCE

Cette étude comporte plusieurs limites. Tout d'abord, notre échantillon de sujets était composé uniquement de femmes obèses sédentaires post-ménopausées non diabétiques et sans problèmes cardiovasculaires, les femmes post-ménopausées étant plus susceptibles d'avoir des complications métaboliques par rapport aux hommes du même âge (ex. niveaux d'hormones inconstants et baisse d'œstrogène et de progestérone). De plus, en évitant les menstruations, nous évitons les instabilités hormonales. Nos résultats sont donc limités à cette population. Ensuite, nous avons utilisé une approche transversale, qui ne nous permet pas de conclure à un rapport de cause à effet entre la sensibilité à l'insuline et les marqueurs du tissu adipeux (LPL, DGAT1, CD36). Il n'y a pas non plus de critère standardisé pour catégoriser les individus MHO. Nous avons toutefois fondé notre méthode sur une méthode publiée basée sur la sensibilité à l'insuline à partir de l'HGPO pour identifier les individus MHO (Meigs *et al.*, 2006; Stefan *et al.*, 2008). À partir de cette méthode, le tiers des sujets qui avait la meilleure sensibilité était classé dans la catégorie des individus MHO, le reste (deux tiers) était classé dans la catégorie des individus «à risque». Malgré cette limite, nos résultats ont été renforcés par l'utilisation de techniques de référence (ex. DEXA, calorimétrie indirecte), ainsi que des mesures de marqueurs du tissu adipeux faites par biopsie sous-cutanée dans une population bien caractérisée. Ensuite, l'ARNm a été mesuré, mais cela ne signifie pas que la protéine ait été exprimée. Il faudrait

donc mesurer l'expression totale de la protéine pour s'en assurer. Finalement, les résultats de cette étude doivent être considérés comme étant préliminaires, mais nous espérons qu'ils seront en mesure de stimuler l'intérêt et le besoin d'une plus grande précision dans la caractérisation du tissu adipeux chez les individus MHO.

Chapitre VII

CONCLUSION

Les résultats de cette étude montrent que le mécanisme du captage et de mise en réserve des AGL semble jouer un petit rôle sur le profil métabolique des femmes obèses post-ménopausées. Plus spécifiquement, l'ARNm semble jouer un rôle plus important. En effet, la tendance de l'ARNm du CD36 vers des valeurs plus élevées chez les individus MHO comparés aux individus «à risque» ainsi que son rôle de prédicteur de la sensibilité à l'insuline observée lors de l'analyse par régression linéaire indiquent la possibilité que celui-ci ait un rôle à jouer dans la différenciation du profil métabolique des individus MHO et «à risque» .

Plusieurs études cliniques caractérisent l'individu MHO. Toutefois, les résultats préliminaires de notre étude indiquent que les mécanismes fondamentaux peuvent jouer un rôle important dans la caractérisation de ces individus. Des études plus approfondies devront être effectuées avec un plus grand nombre de sujets afin de mieux caractériser les individus MHO au point de vue fondamental.

Tableau 1.**Séquences d'amorces et conditions de réaction en chaîne par polymérase**

Gène	Localisation	Amorces
CD36	1534-1781	F 5'-TGGATATTGAACCTATAACTGG-3' R 5'-AACATCACCACACCAACAC-3'
DGAT1	1263-1592	F5'-TCATCTGGCTCATCTTCTTCTAC-3' R 5'-AGGCCAGTGGGATCTGAG-3'
LPL	317-543	F5'-ACACAGCTGAGGACACTTGC-3' R 5'-CACTGGGTAATGCTCCTGAG-3'

F: forward; R: reverse

Tableau 2. Composition corporelle des individus MHO et à risque

Variables	MHO n = 15	À risque n = 30
Âge (année)	59,6 ± 3,1	59,7 ± 5,6
IMC (kg/m ²)	33,4 ± 3,3	34,7 ± 3,6
Circonférence de taille (cm)	101,9 ± 9,8	105,7 ± 10,9
Masse grasse (kg)	38,5 ± 6,7	41,6 ± 5,9
Masse grasse (%)	47,2 ± 4,8	47,3 ± 3,2
Masse maigre (kg)	40,2 ± 3,3 *	43,8 ± 4,9
Masse maigre (%)	49,9 ± 4,7	49,9 ± 3,0
Masse grasse viscérale (cm ²)	73,3 ± 18,3 *	89,7 ± 22,0

* Valeurs significativement différentes des individus à risque ($p < 0,05$)

Tableau 3. Caractéristiques physiques des individus MHO et à risque

Variables	MHO	À risque
	n = 15	n = 30
PA systolique (mmHg)	124,3 ± 9,9	119,3 ± 13,0
PA diastolique (mmHg)	75,2 ± 6,9	75,0 ± 6,9
Force de préhension (kg)	28,6 ± 3,5	29,6 ± 4,9
DE totale (kcal)	2256 ± 250	2256 ± 233
DE active totale (kcal)	355 ± 206	300 ± 142
VO ₂ peak (ml*kg ⁻¹ *min ⁻¹)	17,0 ± 3,9	17,3 ± 3,4

Tableau 4. Caractéristiques métaboliques des individus MHO et à risque

Variables	MHO	À risque
	n = 15	n = 30
Glucose T0 (mmol/L)	5,22 ± 0,49 *	5,57 ± 0,49
Glucose T120 (mmol/L)	5,66 ± 1,2 *	6,79 ± 1,4
Insuline T0 (μU/mL)	7,6 ± 2,6 *	15,9 ± 7,1
Insuline T120 (μU/mL)	34,3 ± 19,1 *	99,4 ± 58,0
Matsuda	7,0 ± 3,0 *	2,7 ± 1,0
HOMA	1,7 ± 0,7 *	4,0 ± 1,8

* Valeurs significativement différentes des individus à risque ($p < 0,05$)

Tableau 5. Profils lipidique et inflammatoire des individus MHO et à risque

Variables	MHO	À risque
	n = 15	n = 30
Apo B (g/L)	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2
Triglycérides (mmol/L)	1,2 ± 0,6	1,4 ± 0,5
Cholestérol total (mmol/L)	5,5 ± 0,4	5,4 ± 0,8
HDL-cholestérol (mmol/L)	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,3
LDL-cholestérol (mmol/L)	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,7
Cholestérol/HDL	3,5 ± 0,7	3,7 ± 0,9
TG/HDL-C	0,8 ± 0,5	1,0 ± 0,5
Acides gras libres (mmol/L)	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,2
hsCRP (mg/L)	3,2 ± 4,7	3,1 ± 2,2

Tableau 6. Caractéristiques du tissu adipeux des individus MHO et à risque

Variables	MHO	À risque
	n = 14	n = 29
Activité LPL (μmoles/g/h)	0,48 ± 0,78	0,43 ± 0,60
ARNm DGAT1	1,25 ± 0,49	1,07 ± 0,31
ARNm CD36	1,01 ± 0,42	0,82 ± 0,25
ARNm LPL	1,04 ± 0,52	0,88 ± 0,36

Tableau 7. Analyse de régression linéaire

V Dep.	Step	V. Indep.	Partiel r^2	r^2 cumulative	Valeur P
SI	1	Insuline à jeun	0,49	0,49	< 0,01
	2	Masse maigre	0,07	0,56	0,12
	3	ARNm CD36	0,07	0,63	0,16

SI = Sensibilité à l'insuline

V. Dep. = Variable dépendante; V. Indep. = Variable indépendante

LISTE DE RÉFÉRENCES

- Aitman, TJ. 2001. «CD36, insulin resistance, and coronary heart disease». *Lancet*, vol. 357, p. 651-652.
- American Diabetes Association. 2004. «Diagnosis and classification of diabetes mellitus». *Diabetes Care*, vol. 27, p. S5-10.
- Bertin, E., Marcus, C., Ruiz, J-C., *et al.* 2000. «Measurement of visceral adipose tissue by DXA combined with anthropometry in obese humans». *Intern J Obes*, vol 24, p. 263-270.
- Bianchi, C., Miccoli. R., Bonadonna, RC. 2010. «Metabolic syndrome in subjects at high risk for type 2 diabetes: The genetic, physiopathology and evolution of type 2 diabetes (GENFIEV) study». *Nutr Metab Cardiovasc Dis. (avant impression)*
- Boden, G. 1999. «Free fatty acids, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus». *Proc Assoc Am Physicians*, vol. 111, no 3, p. 241-248.
- Boden, G. & Shulman, GI. 2002. «Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction». *Eur J Clin Invest*, vol. 32, p. 14-23.
- Bouhours-Nouet, N., Dufresne, S., de Casson, FB., *et al.* 2008. «High birth weight and early postnatal weight gain protect obese children and adolescents from truncal adiposity and insulin resistance: metabolically healthy but obese subjects»? *Diabetes Care*, vol. 31, p. 1031-1036.
- Brochu, M., Tchernof, A., Dionne, IJ., *et al.* 2001. «What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women?» *J Clin Endocrinol Meta*, vol. 86, p. 1020-1025.
- Chan, JM., Rimm, EB., Colditz, GA., *et al.* 1994. «Obesity, fat distribution, and

- weight gain as risk factors for clinical diabetes in men». *Diabetes Care*, vol. 17, no 9, p. 961-969.
- Chen, HC., Stone, SJ., Zhou, P., *et al.* 2002. «Dissociation of obesity and impaired glucose disposal in mice overexpressing acyl coenzyme a:diacylglycerol acyltransferase 1 in white adipose tissue». *Diabetes*, vol. 51, p. 3189-3195.
- Coburn, CT., Knapp, FF. Jr., Febbraio, M., *et al.* 2000. «Defective uptake and utilization of long chain fatty acids in muscle and adipose tissues of CD36 knockout mice». *J Biol Chem*, vol. 275, p. 32523-32529.
- Cook, NR., Buring, JE. & Ridker, PM. 2006. «The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women». *Ann Intern Med*, vol. 145, p. 21-29.
- Coppack,, SW., Evans, RD., Fisher, RM., *et al.* 1992. «Adipose tissue metabolism in obesity: lipase action in vivo before and after a mixed meal». *Metabolism*, vol. 41, p. 264-272.
- Després, JP., Lemieux, I., Bergeron, J., *et al.* 2008. «Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk». *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol. 28, no 6, p. 1039-1049.
- Eckel, RH. 1992. «Insulin resistance: an adaptation for weight maintenance». *Lancet*, vol. 340, p. 1452-1453.
- Eckel, RH., Kahn, R., Robertson, RM., *et al.* 2006. «Preventing cardiovascular disease and diabetes: a call to action from the American Diabetes Association and the American Heart Association». *Circulation*, vol. 113, no 25, p. 2943-2946.
- Evangelou, P., Tzotzas, T., Christou, G., *et al.* 2008 «Does the presence of metabolic syndrome influence weight loss in obese and overweight women»? *Metabolic syndrome and related disorders*, vol. 8, no 2, p.173-178.

- Fisher, RM., Hoffstedt, J., Hotamisligil, GS., *et al.* 2002. «Effects of obesity and weight loss on the expression of proteins involved in fatty acid metabolism in human adipose tissue». *Int J Obes*, vol. 26, no 10, p. 1379-1385.
- Flatt, JP. 1988. «Importance of nutrient balance in body weight regulation». *Diabetes Metab Rev*, vol. 4, p. 571-581.
- Flegal, KM., Carroll, MD., Ogden, CL., *et al.* 2010. «Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*, vol 303, no 3, p. 235-241.
- Ford, ES., Giles, WH. & Dietz, WH. 2002. «Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey». *JAMA*, vol. 287, no 3, p. 356-359.
- Ford, ES. 2005. «Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S». *Diabetes Care*, vol. 28, no 11, p. 2745-2749.
- Fox, CS., Massaro, JM., Hoffmann, U., *et al.* 2007. «Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic factors in the Framingham Heart study». *Circulation*, vol. 116, p. 39-48.
- Gastaldelli, A., Cusi, K., Pettiti, M., *et al.* 2007. «Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects». *Gastroenterology*, vol. 133, no 2, p. 496-506.
- Grundy, SM., Brewer, HB. Jr., Cleeman, JI., *et al.* 2004. «Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition». *Circulation*, vol. 109, no 3, p. 433-438.
- Hubert, HB., Feinleib, M., McNamara, PM., *et al.* 1983. «Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study». *Circulation*, vol. 67, no 5, p.

968-977.

Jakicic, JM., Marcus, M., Gallagher, KI., *et al.* 2004. «Evaluation of the SenseWear Pro Armband to assess energy expenditure during exercise». *Med Sci Sports Exerc*, vol. 36, p. 897-904.

Karelis, AD., St-Pierre, DH., Conus, F., *et al.* 2004. «Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know?» *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, p. 2569-2575.

Karelis, AD., Faraj, M., Bastard, JP., *et al.* 2005. «The Metabolically Healthy, but Obese Individual presents a favorable inflammation profile». *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, p. 4145-4150.

Karelis, AD., Henry, JF., St-Pierre, DH., *et al.* 2006. «Degradation in insulin sensitivity with increasing severity of the metabolic syndrome in obese postmenopausal women». *Diabetes Obes Metab*, vol. 8, no 3, p. 336-341.

Karelis, AD. 2008. «Metabolically healthy but obese individuals». *The Lancet*, Vol. 372, p. 1281-1283.

Karelis, AD., Messier, V., Brochu, M., *et al.* 2008. «Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet». *Diabetologia*, vol. 51, p. 1752-1754.

Karelis, AD. & Rabasa-Lhoret, R. 2008. «Inclusion of C-reactive protein in the identification of metabolically healthy but obese (MHO) individuals». *Diabetes & Metabolism*, vol. 34, p. 183-184.

Kitajima, S., Morimoto, M., Liu, E., *et al.* 2004. «Overexpression of lipoprotein lipase improves insulin resistance induced by a high-fat diet in transgenic rabbits». *Diabetologia*, vol. 47, p. 1202-1209.

Lavoie, M., Karelis, AD., Faraj, M., *et al.* 2007. «Des obèses insulino-sensibles : qui, comment et pourquoi?». *Endocrinologie & diabète*, Hors-série, janvier.

- Lau, DC., Douketis, JD., Morrison, KM., *et al.* 2007. «2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and prevention of obesity in adults and children [summary] Obesity Canada Clinical Practice Guidelines Expert Panel». *CMAJ*, vol. 176, no 8, p.S1-S13.
- Lewis, GF., Carpentier, A., Adeli, K., *et al.* 2002. «Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes». *Endocr Rev*, vol. 23, no 2, p. 201-229.
- Matsuda, M., & DeFronzo, RA. 1999. «Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp». *Diabetes Care*, vol. 22, p. 1462-1470.
- Meigs, JB., Wilson, PW., Fox, CS., *et al.* 2006. «Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease». *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, p. 2906-2912.
- Messier, V., Karelis, AD., Robillard, ME., *et al.* 2009. «Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes». *Metabolism*, vol. 59, no 1, p. 20-24.
- Mignault, D., St-Onge, M., Karelis, AD., *et al.* 2005. «Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals». *Diabetes Care*, vol. 28, p. 225-227.
- Miyaoka, K., Kuwasako, T., Hirano, K., *et al.* 2001. «CD36 deficiency associated with insulin resistance». *Lancet*, vol. 357, p. 686-687.
- Mokdad, AH., Serdula, MK., Dietz, WH., Bowman, BA., Marks, JS., Koplan. 1999. «The spread of the obesity epidemic in the United States, 1991–1998». *JAMA*. Vol. 282, p.1519 -1522.
- Norton, K. & Olds, T. 2000. «Anthropometrica, a textbook of body measurement for sports and health courses». University of New South Wales Press, Australie.

- Okuno, A., Tamemoto, H., Tobe, K., *et al.* 1998. «Troglitazone increases the number of small adipocytes without the change of white adipose tissue mass in obese Zucker rats». *J Clin Invest*, vol. 101, p. 1354-1361.
- Ong, JM. & Kern, PA. 1989. «Effect of feeding and obesity on lipoprotein lipase activity, immunoreactive protein, and messenger RNA levels in human adipose tissue». *J Clin Invest*, vol. 84, p. 305-311.
- Paolisso, G., Tataranni, PA., Foley, JE., *et al.* 1995. «A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is a risk factor for the development of NIDDM». *Diabetologia*, vol. 38, p. 1213-1217.
- Park, YW., Zhu, S., Palaniappan, L., *et al.* 2003. «The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994». *Arch Intern Med*, vol. 163, p. 427-436.
- Petrie, JR., Collison, M., Connell, JM., *et al.* 2001. «CD36 deficiency and insulin resistance ». *Lancet*, vol. 358, p. 242-243, author reply 244.
- Poehlman, ET., Toth, MJ. & Gardner, AW. 1995. «Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study». *Ann Intern Med*, vol. 123, no 9, p. 673-675.
- Polzien, KM., Jakicic, JM., Tate, DF., *et al.* 2007. «The efficacy of a technology-based system in a short-term behavioral weight loss intervention». *Obesity (Silver Spring)*, vol. 15, p. 825-830.
- Prentki, M. & Nolan, CJ. 2006. «Islet beta cell failure in type 2 diabetes». *J Clin Invest*, vol. 116, no 7, p. 1802-1812.
- Rabasa-Lhoret, R. & Laville, M. 2001. «How to measure insulin sensitivity in clinical practice?». *Diabetes Metab*, vol. 27, p. 201-208.
- Ranganathan, G., Unal, R., Pokrovskaya, I., *et al.* 2006. «The lipogenic enzymes

- DGAT1, FAS, and LPL in adipose tissue: effects of obesity, insulin resistance, and TZD treatment». *J Lipid Res*, vol. 47, p. 2444-2450.
- Richelsen, B., Pedersen, SB., Møller-Pedersen, T., *et al.* 1993. «Lipoprotein lipase activity in muscle tissue influenced by fatness, fat distribution and insulin in obese females». *Eur J Clin Invest*, vol. 23, p. 226-233.
- Ridker, PM., Wilson, PW. & Grundy, SM. 2004. «Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk?» *Circulation*, vol. 109, p. 2818-2825.
- Salans, LB., Cushman, SW. & Weismann, RE. 1973. «Studies of human adipose tissue. Adipose cell size and number in nonobese and obese patients». *J Clin Invest*, vol. 52, p. 929-941.
- Shields, M. & Tjepkema, M., 2006. «Health Report». *Statistique Canada*, catalogue 82-003, vol. 17, no 3, Août.
- Shin, MJ., Hyun, YJ., Kim, OY., *et al.* 2006. «Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women». *Int J Obes (Lond)*, vol. 30, p. 1529-1534.
- Sims, EA. 2001. 2001. «Are there persons who are obese, but metabolically healthy?» *Metabolism*, vol. 50 p. 1499-1504.
- Société canadienne de physiologie de l'exercice (SCPE), Santé Canada. 2004. *Guide du conseiller en condition physique et habitudes de vie*, 3^{ème} éd., Ontario, Canada.
- Statistique Canada, CANSIM, Indicateurs de la santé. 2008. Publications - Catalogue 82-221-X, no 1.
- Stefan, N., Kantartzis, K., Machann, J., *et al.* 2008. «Identification and Characterization of Metabolically Benign Obesity in Humans». *Arch Intern*

Med, vol. 168, no 15, p. 1609-1616.

St-Onge, M., Mignault, D., Allison, DB., *et al.* 2007. «Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults». *Am J Clin Nutr*, vol. 85, p. 742-749.

Subauste, A. & Burant, CF. 2003. «DGAT : novel therapeutic target for obesity and type 2 diabetes mellitus». *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*, vol. 3, p. 263-270.

Succurro, E., Marini, MA. & Frontoni, S. 2008. «Insulin Secretion in Metabolically Obese, but Normal Weight, and in Metabolically Healthy but Obese Individuals». *Obesity*, vol. 16, p. 1881-1886.

Tessier, S, Riesco, E, Lacaille, M., *et al.* 2010. «Impact of walking on adipose tissue lipoprotein lipase activity and expression in pre and postmenopausal women». *Obes Facts*, vol. 3, no 3, p. 191-199.

«The Practical Guide of National Institutes of Health, the National Heart, Lung and Blood Institute and the North American Association for the Study of Obesity». 2000. *NIH* Publication Number 00-4084.

«Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). 2002. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report». *Circulation*, vol. 106, p. 3143-3421.

Toth, MJ., Tchernof, A., Sites, CK., *et al.* 2000. «Menopause-related changes in body fat distribution». *Ann NY Acad Sci*, vol. 904, p. 502-506.

Welk, GJ., McClain, JJ., Eisenmann, JC., *et al.* 2007. «Field validation of the MTI Actigraph and BodyMedia armband monitor using the IDEEA monitor». *Obesity (Silver Spring)*, vol. 15, p. 918-928.

Weyer, C., Bogardus, C., Mott, DM., *et al.* 1999. «The natural history of insulin

secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus». *J Clin Invest*, vol. 104, no 6, p. 787-794.

Weyer, C., Foley, JE., Bogardus, C., *et al.* 2000. «Enlarged subcutaneous abdominal adipocyte size, but not obesity itself, predicts type II diabetes independent of insulin resistance». *Diabetologia*, vol. 43, p. 1498-1506.

Wildman, RP., Muntner, P., Reynolds, K., *et al.* 2008. «The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004)». *Arch Intern Med*, vol. 168, p. 1617-1624.